

La Tuberculose multi-focale chez l'enfant : aspects cliniques et évolutifs

Khalsi. F, Kbaier. S, Trabelsi. I, Ben Romdhane. M, Brini. I, Belhadj. I, Hamouda. S, Bousetta. K

Université Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, 1007, Tunis, Tunisie.
Service de Médecine Infantile B Hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis.

RESUMÉ

Introduction : La Tuberculose multi-focale est rarement décrite chez l'enfant, mais constitue une pathologie grave. Elle survient particulièrement chez les sujets immunodéprimés. L'objectif de ce travail était d'étudier les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la tuberculose multi focale de l'enfant ainsi que les circonstances de diagnostic, les difficultés thérapeutiques rencontrées et la surveillance de l'évolution de cette maladie.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective incluant tous patients hospitalisés pour tuberculose multi-focale définie par l'atteinte d'au moins 2 sites extra-pulmonaires, colligées au service de Médecine Infantile B de l'Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis. Le diagnostic de la Tuberculose a été retenu sur une preuve bactériologique et/ou histologique ou sur des critères de forte présomption clinico-radiologique.

Résultats : Trois garçons et 5 filles ont été colligés. L'âge moyen était de 9,2 ans (2mois-14ans), tous les patients étaient vaccinés par le BCG. Un contage tuberculeux était présent dans 25% des cas. L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine était positive dans 3 cas. Le diagnostic est retenu sur une preuve histologique dans 2 cas, bactériologique dans 4 cas ou sur un faisceau d'arguments cliniques et/ou radiologiques dans 2 des cas. Il s'agissait d'une triple localisation ou plus dans 5 cas. L'atteinte cérébro-méningée est notée dans 3 cas, ganglionnaire dans 3 cas, médiastino-pulmonaire dans 2 cas, pleurale et péricardique dans 2 cas, abdominale dans 7 cas et osseuse dans 1 cas. L'évolution était favorable sous traitement antituberculeux prolongé jusqu'à 12 mois chez 7 patients. Un décès a été déploré par engagement cérébral du à une atteinte neuro-méningée chez une patiente.

Conclusion : La Tuberculose multi-focale est grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elle nécessite souvent un traitement prolongé.

Mots clés : Tuberculose, enfant, diagnostic, pronostic

INTRODUCTION

La Tuberculose infantile est caractérisée par des formes plus sévères particulièrement au cours de la petite enfance et chez l'enfant immunodéprimé. Elle se manifeste par des tableaux cliniques très variables et non spécifiques pouvant être à l'origine d'un retard diagnostique et thérapeutique d'autant plus que la confirmation diagnostique reste souvent difficile. La Tuberculose multi-focale de l'enfant est rare, elle survient habituellement chez des sujets immunodéprimés mais elle peut également toucher des sujets immunocompétents. Elle est définie par l'atteinte d'au moins deux sites extra pulmonaires associée ou non à une localisation pulmonaire. Son évolution est redoutable par ses complications et nécessite une prise en charge précoce et prolongée. Le retard au traitement spécifique s'avère être le facteur de risques de mortalité le plus important.

MATERIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant tous les patients diagnostiqués de Tuberculose multi-focale définie par l'atteinte d'au moins deux sites extra pulmonaires, colligées au service de médecine infantile B de l'hôpital d'enfants de Tunis. Le diagnostic de la Tuberculose (TBC) a été retenu sur une preuve bactériologique et/ou histologique ou sur des critères de forte présomption.

La recherche de bacille acido-alcool-résistant a été réalisée aux niveaux différents liquides biologiques, en fonction de la présentation clinique (crachats, liquide de tubage gastrique, liquide de fibroaspiration bronchique, liquide pleural, liquide céphalo rachidien et liquide de ponction ganglionnaire). L'examen cyto-bactériologique a comporté l'examen direct couplé à la culture dans tous les cas. La recherche de bacille de Koch par réaction d'amplification génomique par

Auteur correspondant :

DR. KHALSI FATMA

Adresse : Service de Pédiatrie B Hôpital d'enfants de Tunis, Tunisie.

Tél : +216 98 25 59 35 / **Email :** khalsif@gmail.com

la technique de polymérase chaîne réaction (PCR) a été réalisée chez 3 patients. Lorsque la preuve microbiologique n'a pas été obtenue, le diagnostic a été retenu sur un faisceau d'arguments incluant la notion de contagé, l'imagerie et un test de l'immunité anti-tuberculeuse. Pour chaque patient nous avons précisé l'origine géographique, l'existence d'un contagé tuberculeux, la couverture vaccinale par le bacille Calmette-Guérin (BCG), l'âge, le sexe, les manifestations révélatrices, le délai du diagnostic, la forme radio-clinique, ainsi que les modalités de prise en charge thérapeutique et les complications évolutives observées.

RESULTATS

Nous avons recensé huit patients (trois garçons et cinq filles) ayant une TBC multi-focale. L'âge moyen au moment de diagnostic était de 9,2 ans avec des extrêmes de 2 mois à 14 ans. Un seul enfant avait moins de cinq ans. Le sexe ratio M/F était de 0,6. Cinq patients étaient originaires du grand Tunis, deux patients du nord ouest et un patient du sud tunisien. Tous les patients ont été vaccinés par le BCG. Un contagé tuberculeux a été retrouvé chez deux cas. Le contagé était intra familial chez tous les patients. L'IDR à la tuberculine était positive dans 3 cas. Le délai moyen du diagnostic était de 44 jours avec des extrêmes allant de 3 à 120 jours. Les signes cliniques étaient non spécifiques et variables en fonction de la localisation. La fièvre prolongée avec altération de l'état général était le symptôme le plus fréquent (figure 1).

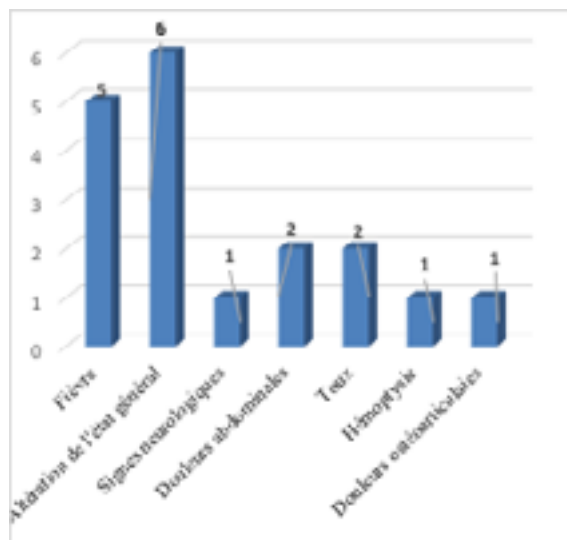


Figure 1 : Répartition des signes cliniques.

Pour la biologie, le syndrome inflammatoire biologique était absent chez trois patients. Une lymphopénie était presque constante. Elle a été objectivée chez six patients en oscillant entre 670 et 1800/mm³. La maladie était compliquée d'une anémie hémolytique auto-immune avec un test de coombs direct (TCD) positif de type IgG chez quatre patients, avec une hémoglobine qui variait entre 6 et 8,5 g/dl, d'un syndrome d'activation macrophagique chez un patient. Le bilan immunitaire a été effectué chez une patiente

revenue normale. La radiographie du thorax, a montré un élargissement médiastinal chez un patient (figure 2), une pleuro pneumopathie chez quatre patients (figure 3), une miliaire chez un autre (figure 4). Elle était normale chez deux malades. Le scanner thoracique, réalisé chez presque tous les patients, a révélé en plus des adénopathies médiastinales méconnues à la radiographie du thorax.



Figure 2 : Radiographie du thorax montrant des adénopathies médiastinales.



Figure 3 : Radiographie du thorax d'une patiente ayant une pleuro péricardite Tuberculeuse.

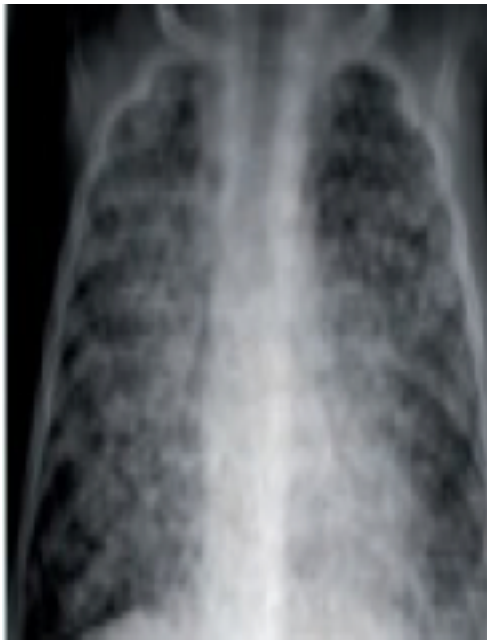


Figure 4 : Miliaire Tuberculeuse.

La fibroscopie bronchique a été réalisée chez une patiente était normale avec un examen direct négatif. Cependant, la PCR BK était positive dans le liquide de fibro aspiration bronchique. Cinq patients avaient une triple localisation ou plus. La localisation pulmonaire était présente chez six patients. Une pleuro-péricardite a été objectivée chez deux patients. La localisation neuro-méningée était notée chez trois malades, ganglionnaire chez trois patients, l'atteinte abdominale chez sept patients. Une uvéite tuberculeuse a été notée chez une patiente (Tableau 1).

Tableau 1 : Répartition selon la localisation.

Localisation	Effectifs (n)
Cérébro-méningée	3
Ganglionnaire	3
Pleuro- péricardite	2
Pulmonaire	6
Digestive	3
Médiastinale	2
Hépatique	3
Splénique	4
Rénale	3
Oculaire	1
Osseuse	1

Le diagnostic est retenu sur une preuve bactériologique chez quatre patients, une preuve histologique chez deux patients, ou sur un faisceau d'arguments-

cliniques, biologiques et radiologiques corrélés à une preuve thérapeutique chez deux patients.

Tous les patients ont été mis sous traitement anti tuberculeux selon le schéma conventionnel du programme national de lutte anti tuberculeuse. Aucun patient n'a présenté une allergie au traitement. Une rechute a été observée chez deux cas après l'arrêt du traitement. Une patiente a bénéficié d'une durée plus prolongée du traitement jusqu'à dix-huit mois. Deux patients ont été mis sous corticothérapie en association au traitement anti tuberculeux.

L'évolution ultérieure était favorable chez deux enfants. Une récurrence à l'arrêt du traitement a été notée chez quatre patients. Un patient a gardé des séquelles pulmonaires à type d'une dilatation des bronches (DDB). L'évolution était fatale chez une patiente avec décès au troisième jour d'hospitalisation par un engagement cérébral.

DISCUSSION

La Tuberculose pédiatrique reste encore un problème de santé majeur dans le monde, avec plus d'un million nouveaux cas chez les enfants de moins de 15 ans, selon l'organisation mondiale de santé (OMS) [1]. La tuberculose représente ainsi la 10ème cause de mortalité infantile dans le monde [2]. Le retard au diagnostic et les formes rapidement évolutives du jeune enfant sont les principaux responsables de cette forte mortalité. Dans une récente évaluation systématique des facteurs associés aux décès pédiatriques par Tuberculose, il est montré que 80 % des décès surviennent chez l'enfant de moins de 5 ans, et 96 % chez des enfants n'ayant pas eu accès à un traitement anti tuberculeux [1]. Cependant, dans notre série un seul enfant avait un âge de moins de 5 ans avec évolution favorable sous traitement antituberculeux. Plusieurs études sur la TBC infantile ont souligné la fréquence des atteintes extrapulmonaires, en effet, dans les pays développés, la fréquence des localisations extraréspiratoires est en augmentation représentant 12 à 35 % de l'ensemble des cas de TBC. Pour Gaudelus [3], les atteintes extrapulmonaires représenteraient 20% des TBC de l'enfant en France. En Nouvelle-Calédonie, les formes extrapulmonaires représentent 10% de l'ensemble des cas de tuberculose colligés chez l'enfant [3]. Le diagnostic de Tuberculose chez l'enfant est rendu difficile par la « grande diversité clinique » [4]. Selon les séries, 20 à 60% des TBC-maladies sont symptomatiques chez l'enfant et lorsque la TBC est symptomatique, les signes sont non spécifiques. Chez le nourrisson, le tableau est particulièrement riche associant de façon variable des signes généraux et pulmonaires (toux, fièvre, anorexie, râles localisés à l'auscultation, wheezing, diarrhée et/ou des vomissements, perte de poids) [5]. Dans notre série, certaines présentations cliniques étaient déroutantes, et le diagnostic a été porté avec retard, au stade de complications.

L'étude des différentes localisations extra pulmonaires a permis de montrer une nette prédominance

de la TBC ganglionnaire dans la majorité des séries publiées puisqu'elle est retrouvée dans 23 à 49% de l'ensemble des localisations extra pulmonaires chez l'enfant [6-7]. Dans une étude tunisienne faite dans le sud tunisien sur 20 cas de tuberculose extra pulmonaire, cette localisation a intéressé plus que la moitié des enfants [8]. Dans une étude faite au Maroc sur 44 enfants atteints de TBC multi-focale, l'atteinte ganglionnaire est notée dans 95,5% des cas [9]. Dans notre série, la localisation ganglionnaire a concerné 3 enfants. La localisation neuro méningée est une des formes les plus graves de la tuberculose infantile, en raison des séquelles liées aux lésions encéphaliques. Elles surviennent classiquement chez l'enfant avant cinq ans au décours de l'infection tuberculeuse [10]. Cette localisation a intéressé 3 patients âgés tous de plus de 5 ans avec évolution fatale chez une patiente. Les localisations digestives et abdominales sont exceptionnelles, 3 cas dans la série de Hinault et représentent 2% de la série de Maltezou et al [11]. Les atteintes sont multiples. L'atteinte peut faire discuter parfois le diagnostic de la maladie de crhon. Les atteintes œsophagiennes ont une incidence estimée de moins de 0,1% [11]. Le tableau clinique reste non spécifique, la présence d'une ascite dans un contexte d'altération de l'état général justifie d'évoquer le diagnostic [11]. Dans notre série, la localisation abdominale notée chez sept enfants, avec une atteinte hépatique chez 3 patients, une rate multi-nodulaire chez quatre, un épaississement d'allure inflammatoire de la dernière anse iléale chez un et une ascite de moyenne abondance avec des adénomégalias mésentériques chez un autre enfant. La localisation rénale représente 7 à 15% des tuberculoses extra pulmonaires [12-14]. Chez l'enfant, il s'agit d'une lésion exceptionnelle car tardive après la primo infection. Dans notre étude, l'atteinte rénale était de découverte fortuite à l'imagerie, retrouvée chez 3 enfants. Au cours de la TBC, les manifestations hématologiques auto-immunes ont été rarement rapportées dans la littérature [15,16]. Chez l'enfant, des observations exceptionnelles d'anémie hémolytique auto-immune ou de purpura thrombopénique immunologique, ont été publiées dans la TBC disséminée [17]. Ainsi, malgré le caractère exceptionnel de cette association, la recherche d'une infection par le mycobactérium tuberculosis devrait faire partie du bilan étiologique d'une anémie hémolytique auto-immune ou d'un purpura thrombopénique immunologique dans les pays d'endémie tuberculeuse. Dans notre étude, quatre patients avaient une anémie hémolytique auto-immune avec une évolution favorable sous traitement anti tuberculeux seul chez 2 patients. 2 enfants ont été mis sous corticothérapie avec une bonne évolution et 2 enfants ont nécessité des multiples transfusions. L'atteinte péricardique représente 1 à 2 % des TBC. Elle résulte d'une dissémination lymphatique le plus souvent, parfois hémotogène ; plus rarement, il s'agit d'une atteinte par contiguïté [18]. La présentation clinique associe un syndrome fébrile insidieux à des signes de péri-

cardite ou de tamponnade cardiaque. Il n'est pas rare que les patients présentent un épanchement pleural tuberculeux concomitant [19]. Dans notre étude, la péricardite était toujours associée à une atteinte pleurale, observée chez 2 patients. La pleurésie tuberculeuse représente la plus fréquente des localisations séreuses de la tuberculose [12,20]. Elle est secondaire soit à une atteinte parenchymateuse sous pleurale par rupture d'un foyer caséeux tuberculeux ou fistulisation intra-pleurale d'une adénopathie, soit à une dissémination hémotogène. Elle s'observe dans les mois suivant la contamination, en moyenne dans les 6 mois [21]. Elle est rare chez le nourrisson et chez le grand enfant [22], comme notée dans étude, l'atteinte pleurale a été observée chez deux enfants âgés de 10 et 13 ans. Les atteintes osseuses peuvent s'intégrer dans des formes graves et multifocales avec des ostéo-arthrites nécrosantes [23]. La dissémination est hémotogène. L'atteinte peut être initialement synoviale puis se propager vers la plaque sous-chondrale et le cartilage de conjugaison, ou inversement. Dans notre étude, un seul patient a eu une atteinte osseuse. Les manifestations ophtalmologiques au cours de la tuberculose demeurent rares (1 à 2% des cas) [24]. Dans notre série, une uvéite tuberculeuse a été objectivée chez une seule patiente. La tuberculose infantile est pauci-bacillaire. En effet, l'examen direct ne met en évidence les bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) que dans moins de 10 à 15% des cas, et la culture augmente ce taux à 30 à 40% des cas au maximum [25]. Le taux de positivité des prélèvements va s'élever avec l'évolution de la maladie [26]. Dans notre série, le mycobacterium tuberculosis n'a pas été isolé à l'examen direct chez aucun patient, et a été mis en évidence par la culture chez un seul patient. Le rendement bactériologique est amélioré par les techniques d'amplification génomique (PCR) [27], revenue positive chez 2 patients dans notre série. De façon générale, la PCR a une sensibilité comparable à celle de la culture. Plusieurs études ont montré que la vaccination par le BCG ne protège pas parfaitement contre cette maladie [8]. Une étude faite dans notre institution en 2009, à propos de 30 observations, a montré que, malgré que tous les patients ont été vaccinés par le BCG à la naissance, 23,3% ont présenté une forme grave (méningite et/ou miliaire) [4]. L'efficacité du vaccin Calmette et Guérin est controversée, et varie de 0 à 80% [4]. Il semble protéger contre les formes graves du jeune enfant dans 75-78% des cas [27]. Les nouveaux vaccins mycobactériens vivants génétiquement modifiés pourraient remplacer le BCG chez les nouveaux nés puisqu'ils permettent une meilleure protection [28] et une efficacité contre les formes latentes. En effet, la protection par le BCG est limitée dans le temps, de 10 à 20 ans et la revaccination est inefficace [23]. La Tuberculose multi-focale atteint surtout l'enfant en cas d'immunodépression. Elle est rare chez l'enfant immunocompétent. Dans notre série, le bilan immunitaire a été fait chez une seule patiente est revenu normal.

CONCLUSION

La Tuberculose multi-focale est grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital surtout en cas d'immuno-dépression. Elle nécessite souvent un traitement prolongé. Toutefois, elle peut survenir même en l'absence de facteurs de risque comme c'est le cas dans notre série.

REFERENCES

- [1] C. Delacourt. La tuberculose pédiatrique en 2020 : quelles actualités ? *Pediatric tuberculosis in 2020: What's new?* Perfectionnement en pédiatrie-Elsevier. 2020.
- [2] Guide de prise en charge de la tuberculose en Tunisie, édition 2018.
- [3] Gaudelus J. Tuberculose de l'enfant. *Rev Prat.* 2002 ;52 :2133-8.
- [4] Khemiri M, Labbassi A, Zouari S, Borgi A, Ben Mansour F, Oubich F et al. La Tuberculose chez l'enfant : Aspects cliniques et difficultés diagnostiques. *Tunis Méd.* 2009 ;87 (1) : 61-67.
- [5] Groupe de travail du conseil supérieur d'hygiène publique, France. Particularités de la tuberculose pédiatrique. *Méd mal infect.* 2004 ; 34 :382-385.
- [6] Kurz H, Stogmann N. Extra pulmonary tuberculosis in childhood. Case report from a paediatricspeciality hospital. *Wien Med Wochenschr.*1994;144:178-82.
- [7] Elloumi M, Fakhfakh S, Frikha M. Aspects diagnostiques et thérapeutiques de la tuberculose ganglionnaire. À propos de 42 cas. *Tunis Med.*1999;77:491-6.
- [8] L. Sfaihi, A. Bouraoui, I. Kalamoun, T. Kammoun, H. Jallouli, A. Akrouf et al. La Tuberculose extrapulmonaire chez les enfants vaccinés par le BCG dans le sud tunisien. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture.*2010 ;23(6) :328-334.
- [9] N. Amangar, N. Jahnaoui, S. Hammi, S. Aniked, J. Benamor, Z. Barakat, K. Marc et al. La tuberculose multifocale chez l'enfant : à propos de 44 cas. *Revue des maladies respiratoires.* 2010 ;29(S1) :P. A201.
- [10] M. Underner, J. Perriot. Complications des tuberculoses disséminées. *Revue des maladies respiratoires.* 2013 ;30(1) :8-12.
- [11] P. Le Roux, K. Quinque, A.S. Bonnel, B. Le luyer. Les atteintes extra pulmonaires de la tuberculose de l'enfant. *Archives de pédiatrie.* 2005 ;12(2) :S122-S126.
- [12] E Catena, G Simone, G Caramori, A Ciaccia. Extra pulmonary tuberculosis. *Eur Respir-Mort* 1997; 4:175-94.
- [13] Denis-Delpierre N, Merrien D, Billaud E, Besnier JM, Duhamel E, Hutin P et al. Extrapulmonary tuberculosis in the central western region. Retrospective study of 217 cases (Gericco 1991-1993). *Presse Med.*1998;27:3416.
- [14] Nwachokor FN, Thomas JO. Tuberculosis in Ibadan, Nigeria—a 30-year review. *Cent Afr J Med.*2000; 46:287-92.
- [15] Al-Majed SA, Al-Momen AK, Al-Kassimi FA, Al-Zeer A, Kambal AM, Baaqil H. Tuberculosis presenting as immune thrombocytopenia purpura. *Acta Haematol* 1995; 94: 135-138.
- [16] Tsuru K, Kojima H, Mitoro A, Yoshiji H, Fujimoto M, Uemura M et al. Thrombocytopenic Purpura Associated with Pulmonary Tuberculosis. *Intern Med.* 2006; 45:739-742.
- [17] Bakhshi S, Rao IS, Jain V, Arya LS. Autoimmune hemolytic anemia complicating disseminated childhood tuberculosis. *Indian J Pediatr*2004; 71 : 549-551.
- [18] A. Brondex, C Vanoye, J-L Grippari, F Arlès. La péricardite tuberculeuse : un diagnostic qui reste d'actualité *Tuberculosis pericarditis: Still a relevant disease.* *Annales de cardiologie et d'angéiologie.* 2010 ;59(4) :234-237.
- [19] J. Mazza-Stalder, L. Nicod, J-P Janssens. La tuberculose extra pulmonaire. *Revue des maladies respiratoires.* 2012 ;29(4) :566-578.
- [20] Maltezou HC, Spyridis P, Kafetzis DA. Extrapulmonary tuberculosis. *Arch. Dis. Child.* 2000;83:3426.
- [21] Chaulet P. La Tuberculose de l'enfant, encore aujourd'hui. *L'enfant en milieu tropical.*1992;196:1-84.
- [22] Baculard A, Audry G, Bosson N et al. Tuberculose de l'enfant. *Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Pédiatrie,* 4-281-A-10, 1997, 18p.
- [23] Sterne JA, Rodrigues LC, Guedes N. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination ? *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998; 2:200-207.
- [24] Madaidou; G. Belalami; H. Tahiri; K. Essalime; A. Chakib; M. Elbelhadji; R. et al. Tuberculose oculaire tuberculose. *Journal Marocain des sciences médicales.* 2009;16(3):18-22.
- [25] Starke JR. Pediatric tuberculosis time for a new approach. *Tuberculosis.* 2003; 83:208-212.
- [26] Marais BJ, Hesseling AC, Gie RP, Schaaf HS, Enarson DA, Beyers N. Bacteriologic yield in children with intra-thoracic tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2006;42:69- 71.
- [27] Walls T, Shingadia D. Global epidemiology of pediatric tuberculosis. *J Infection.* 2004;48:13-22.
- [28] Haile M, Kallenins G. Recent developments in tuberculosis vaccines. *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18:211-215.